

**Biodegradable polymer composition.****Publication number:** JP5305135 (A)**Publication date:** 1993-11-19**Inventor(s):** RICHIYAADO ERU DAN; AASAA JIEI TEIPUTON; JIYOOJI  
ERU SAZAADO; JIYATSUKU EI ROJIYAASU +**Applicant(s):** ATRIX LAB INC +**Classification:****- international:** A61K33/42; A61K39/00; A61K45/00; A61K47/02; A61K47/26;  
A61K47/30; A61K6/083; A61K9/00; A61K9/16; A61L27/00;  
A61L27/16; A61L27/18; A61L27/50; A61L27/54; A61L27/56;  
A61L27/58; A61L31/14; B29C41/08; B29C67/06; A61K33/42;  
A61K39/00; A61K45/00; A61K47/02; A61K47/26; A61K47/30;  
A61K6/02; A61K9/00; A61K9/16; A61L27/00; A61L31/14;  
B29C41/08; B29C67/02; (IPC1-7): A61K39/00; A61K45/00;  
A61K47/02; A61K47/26; A61K47/30; A61K6/083; A61K9/00;  
A61L27/00**- European:** A61K33/42; A61K9/00M5D; A61K9/16H6D4; A61L27/16;  
A61L27/18; A61L27/50; A61L27/54; A61L27/56; A61L27/58;  
A61L31/14; A61L31/14K; B29C41/08; B29C67/06; A61L27/18**Application number:** JP19920290299 19921028**Priority number(s):** US19910783512 19911028**Also published as:**

- EP0539751 (A1)
- EP0539751 (B1)
- NZ244581 (A)
- ES2114901 (T3)
- DE69224456 (T2)
- CA2079831 (C)
- AU2605492 (A)
- AU666676 (B2)
- AT163261 (T)

&lt;&lt; less

**Abstract of JP 5305135 (A)**

PURPOSE: To offer a composition which provides in situ biodegradable or bio- eroding substrate. The substrate is used to release bio-active substances, and/or used to selectively increase growth cells and histogenesis in an animal. CONSTITUTION: This biodegradable polymer composition is a composition which is qualified to form solid implants in situ in a living body, and is constituted of a liquid agent of a substantially insoluble, bio-resolvable, bio-eroding thermoplastic polymer and of an organic solvent which mixes or disperses in water or a body fluid. The composition can be coagulated or solidified due to forming a solid porous substrate when contacting with water or a liquid, and it has a central part surrounded by a cuits.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-305135

(43)公開日 平成5年(1993)11月19日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 L 27/00	U	7180-4C		
A 6 1 K 6/083		7019-4C		
9/00	G	7329-4C		
39/00	G	9284-4C		
45/00		8415-4C		

審査請求 未請求 請求項の数28(全12頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平4-290299

(22)出願日 平成4年(1992)10月28日

(31)優先権主張番号 07/783512

(32)優先日 1991年10月28日

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 592216982

アトリックス ラボラトリーズ, インコ  
ーポレイテッド

ATRIX LABORATORIES,  
INC.

アメリカ合衆国 コロラド州 80525 フ  
ォートコリンズ, ミッドポイント ド  
ライブ 2579

(72)発明者 リチャード エル. ダン

アメリカ合衆国 コロラド州 80524 フ  
ォートコリンズ, キッセル ドライ  
ブ 5021

(74)代理人 弁理士 大塚 康徳 (外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 生物分解性のある重合体組成物

(57)【要約】

【■約】 原位置で生物分解性または生物侵食性基質を提供する組成物を提供することにある。その基質は生理活性物質を放出するために使用され、そして／または、動物において成長細胞や、組織再生の選択的増加に使用される。

【構成】 生体内の原位置で■体インプラントを形成するに適している組成物であって、水分または体液中では、実質的に不溶である、生分解性、生体侵食性の熱性可塑性重合体の液剤と、水分または、体液中に混和または分散する有機溶媒と、からなり、該組成物は、水分または体液と接触すると、■体の微孔性気基質を形成するために凝■または■体化でき、また該基質は、表皮によって■まれた中心部を持っている。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 生体内の原位置で■体インプラントを形成するに適している組成物であって、水分または体液中では、実質的に不溶である、生分解性、生体侵食性の熱性可塑性重合体の液剤と、水分または、体液中に混和または分散する有機溶媒と、からなり、該組成物は、水分または体液と接触すると、■体の微孔性気基質を形成するために凝■または■体化でき、また該基質は、表皮によって■まれた中心部を持っていることを特徴とする生分解性のある重合体組成物。

【請求項2】 前記中心部は細孔を有しており、前記表皮は中心部の多孔性と比較して、実質的に非多孔性である請求項1の組成物。

【請求項3】 前記中心部と前記表皮は、両方とも実質的に細孔がある請求項1の組成物。

【請求項4】 前記組成物は、さらに細孔形成材を含有してなる請求項1の組成物。

【請求項5】 請求項4による組成物において、前記細孔形成材は糖類、塩、または水溶性重合体、または水溶性物質に崩壊する水不溶物質である請求項4の組成物。

【請求項6】 前記熱可塑性重合体は、ポリラクチド、ポリグリコライド、ポリカプロラクトン、ポリ無水物、ポリアミド、ポリウレタン、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリジオキサン、ポリアセタール、ポリケタール、ポリカルボン酸、ポリオルトカルボン酸、ポリリン酸、ポリ水酸化ブチル酸、ポリ水酸化吉草酸、ポリアルキレン、オキサレート、酢酸ポリアルキレン、ポリリンゴ酸、ポリアミノ酸、ポリメチルビニルエーテル、キチン、キトサン、そして共重合体、テル重合体、及びそれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される物質である請求項1の組成物。

【請求項7】 前記溶液は、N-メチル-2-ピロリドン、2-ピロリドン、エタノール、プロピレングリコール、プロピレンカルボン酸、アセトン、酢酸、エチル酢酸、エチル乳酸、メチル乳酸、メチルエチルケトン、ジメチルフォルアミド、ジメチルスルフォキシド、ジメチルスルфон、テトラヒドロフラン、カプロラクタム、デシルメチルスルフォキシド、オレイン酸、N, N-ジエチル-m-トルアミド、そしてドデシルアザシクロヘプタン-2-オネおよびそれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択されるものである請求項1の組成物。

【請求項8】 前記組成物は、少なくとも1つの生理活性■子を含有してなる請求項1の組成物。

【請求項9】 前記生理活性■子は、天然、または人工、または組み換えDNA由来ポリペプチド、またはその誘導体である請求項8の組成物。

【請求項10】 前記生理活性■子は、抗炎症剤、抗菌剤、抗寄生虫剤、抗真菌剤、抗ビールス剤、抗ガン剤、抗神経剤、麻酔薬、ワクチン、中枢神経■子、成長■子、ホルモン、坑ヒスタミン剤、骨誘導■子、真血管■子、坑潰瘍剤、気管拡張■子、血管拡張■子、生成制御■子、受胎促進■子からなる群より選択される化合物である組成物。

50 【請求項22】 実質的に水分と体液に不溶である生物

子、ホルモン、坑ヒスタミン剤、骨誘導■子、心血管■子、抗潰瘍剤、気管拡張■子、血管拡張■子、生成制御■子、受胎促進■子。からなる群から選択される物質である請求項8の組成物。

【請求項11】 生体内での原位置で■体インプラントを生成する組成物であって、生分解性、または生物侵食性の熱硬化性重合体の液剤からなり、表皮によって■まれる中心部をなす微孔性基質を形成可能である組成物。

10 【請求項12】 前記中心部には細孔があり、前記表皮は前記中心部の多孔性と比較して、実質的に非多孔性である請求項11の組成物。

【請求項13】 前記中心部と表皮は、両方とも実質的に細孔がある請求項11の組成物。

【請求項14】 前記組成物は、細孔形成材、または水分と体液に混和、または分散しやすい有機溶液、またはその組み合わせを含有してなる請求項11の組成物。

【請求項15】 前記細孔形成材は糖、塩、または水分溶解重合体、または水分混合有機溶液である請求項14による組成物。

20 【請求項16】 前記重合体は重合体基質を生成するために、架橋合の可能なアクリルエステル末端を持つ、生分解性プレポリマーである請求項11による組成物。

【請求項17】 前記アクリルエステル末端を持つ、生分解性プレポリマーは、ポリラクチド、ポリグリコライド、ポリカプロラクトン、ポリ無水物、ポリアミド、ポリウレタン、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリジオキサン、ポリアセタール、ポリケタール、ポリカルボン酸、ポリオルトカルボン酸、ポリリン酸、ポリ水酸化ブチル酸、ポリ水酸化吉草酸、ポリアルキレンオキサレート、酢酸ポリアルキレン、ポリリンゴ酸、ポリアミノ酸、ポリメチルビニルエーテル、キチン、キトサン、そして共重合体、テルポリマー及びそれらの組み合わせからなる群から本質的に選択される物質である請求項16の組成物。

【請求項18】 前記組成物は、さらに凝■剤を含む請求項11による組成物。

【請求項19】 前記組成物は、さらに熱硬化重合体の熱硬化反応を妨げる官能基を持たない生理活性■子を、少なくとも1つ含んでいる請求項11による組成物。

40 【請求項20】 前記生理活性■子はポリペプチドであるか、または天然、合成、または組換えDNA由来誘導体である請求項19による組成物。

【請求項21】 前記生理活性■子は、坑炎症剤、抗菌剤、坑寄生虫、坑真菌剤、坑ビールス剤、坑ガン剤、坑精神剤、麻酔薬、ワクチン、中枢神経■子、成長■子、ホルモン、坑ヒスタミン剤、骨誘導■子、真血管■子、坑潰瘍剤、気管拡張■子、血管拡張■子、生成制御■子、受胎促進■子からなる群より選択される化合物である組成物。

分解性、または生物侵食性の熱可塑性重合体組成物の液剤を生体の原位置に所定量注入し、有機溶媒を体液に混和、又は分散させることにより、表皮によって■まれる中心部をなす■体微孔性基質を形成し、■体インプラントを生成する生物学的、または生理学的作用を変更するのに適したインプラントの形成方法。

【請求項23】前記インプラントは組織再生を促進することが可能である請求項22の形成方法。

【請求項24】前記インプラントは組織の空洞を埋めることが可能である請求項22の形成方法。

【請求項25】前記組成物は、少なくとも1つの生理活性■子を含んでいる請求項22の形成方法。

【請求項26】前記生理活性■子は、抗炎症剤、抗寄生虫、抗真菌剤、抗ビールス剤、抗ガン剤、抗精神剤、麻酔薬、ワクチン、中枢神経■子、成長■子、ホルモン、抗ヒスタミン剤、骨誘導■子、心血管■子、抗潰瘍剤、気管拡張■子、血管拡張■子、生成制御■子、受胎促進■子からなる群より選択される化合物である請求項22の形成方法。

【請求項27】生理活性■子は再生組織の生物学的、または生理学的作用にかかるものである請求項25の形成方法。

【請求項28】実質的に水分、または体液に不溶である生物分解性、生物侵食性熱硬化性重合体組成物の液剤を所定量、生体の原位置に注入し、表皮によって■まれる中心部をなす微孔性基質を生成するために硬化し、■体インプラント形成する生物学的、または生理学的作用を変更するのに適したインプラントの生成方法。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、熱可塑性重合体、または熱硬化性重合体からなる組成物に関するものである。

##### 【0002】

【従来の技術】重合体のインプラントは、放出系および／または、機械的なバリアーとして役立っている。前もって形成された膜やフィルムのようなインプラントは知られている。しかし、これらの多くのインプラントは機構的なバリアーまたは、放出系としての使用限界があり、望ましい結果をもたらさない。

【0003】いくつかのインプラント技術は、医学や歯学分野で使用されている。興味のある応用として、歯周病の処置にインプラントを使用することである。外科的手術だけでは、失った歯周組織の■復を■ることはできない。

【0004】もし、歯周帯細胞を歯肉上皮細胞または、歯肉線維芽細胞または、造骨細胞上の歯根の表面に優先的に移植すれば、歯周病の■復が得られることは知られている。Millipore（商標）フィルターや、GORE-TEX（商標）膜のような微孔性膜は歯周組織の再生に使用されている。

【0005】代表的な例として、歯周組織片を切り、次いで前記の膜を歯根の表面を覆うようにして、そして歯根の表面に沿って移動する根尖と、上皮細胞が物理的に咬合するように外科的挿入する。

【0006】しかし、これらの膜にはいくつかの欠点がある。変化しやすい結果だけでなく、その膜が生物分解性をもたないために、組織の再生がなされた後、その膜を取り除くために第2の外科的手術を行う必要がある。それらの膜を使用することで感染率も高くなる。

【0007】インプラントの外科的除去を除くために、細線維コラーゲンやポリ乳酸およびポリガラクチン(Vicryl(商標))メッシュのような生物吸収性を有している材質で作られた膜が使われている。結果はまちまちで、これらの膜の治療の効果は期待できなかった。さらに、インプラント部位にこれらの膜を位置決めし、適合させることには時間がかかり、扱いにくい。コラーゲンで作られている膜の分解時間は様々で、体内での異質の蛋白質に対して有害な免疫反応を起こす危険性が高まる。

##### 【0008】

【発明が解決しようとする課題】したがって、本発明の■約は、人間をはじめとする動物においてインプラントとして使用される生物分解性か、または生物侵食性重合体からなる組成物を提供することである。他の■約は、前述の■約を達成した後に外科的除去の必要性を排除したインプラントの開発を行うことである。更に他の■約は、インプラント部位に液体の状態で注入し、次いで、その位置でインプラントを形成するために■体化することが可能である組成物を提供することである。さらにもう一つの発明の■約は、結合細胞や組織の成長を促進するために使用され、インプラントの中心部へ上皮細胞と上皮組織の成長を妨げる生物分解性インプラントを提供することである。もう一つの発明の■約は、期待する時間中、薬物や他の薬剤を放出を可能にするインプラントを提供することである。さらに、他の■約は動物における生理的または生物的活性の増強および／または刺激に対して、少なくとも1つの生理活性物質を調整された徐放性を提供できるようなインプラントを提供することである。

##### 【0009】

【課題を解決するための手段】及び

【作用】本発明の■約は、原位置で生物分解性または生物侵食性基質を提供する組成物を提供することにある。その基質は生理活性物質を放出するために使用され、そして／または、動物において成長細胞や、組織再生の選択的増加に使用されるであろう。

【0010】その組成物は、水系媒質と体液中では実質的には不溶性である、生物的融和性と、生物分解性または生物侵食性を有する熱可塑性、または熱硬化性の重合体または、共重合体の液剤化したものである。その組成

物は、重合体基質内に附加的に孔を発生できる別の孔形成剤を含有することもできる。

【0011】その基質から生理活性物質が放出されると、その物質は前記組成物中で溶けて、均質溶液となるかまたは分散して懸濁液となる。

【0012】本発明は、骨や結合織の疾患や、伝染病、ガン、代謝性疾患、アレルギーのような病気の予防や治療のための組成物の使用方法も提供している。

【0013】本発明は、傷や消化器官の治療、神経の再生、歯周組織の再生、骨の再生における組織再生に有効な組成物の使用方法も提供している。

【0014】本発明は、再生機能のような生体の生理学的、または生物学的活性を変える組成物の使用方法も提供している。

#### 【0015】

##### 【実施例】

###### 熱可塑物重合体組成物

本発明の第一の実施例である重合体組成物は、熱可塑物重合体及び薬学的に使用可能な有機溶媒との液剤である。その組成物は、インプラント部位に液状で注入され、そこで、溶媒は廻りの水性の組織溶液中に拡散、または消散する。熱可塑性重合体はこれらの水溶液に不溶であるので、凝固化、または固体化を起こして微孔性基質、またはゼラチン基質を形成する。基質は中心部と外側の表面層または表皮からなる二層有孔構造である。重合体基質は、人間や他の哺乳動物をはじめとする生体において原位置で形成されるインプラントとしての使用に適している。その組成物は組織、または外科的切開、または歯周病の空洞などの組織中の空間に施してもよい。

###### 【0016】熱硬化性重合体組成物

本発明の第2の実施例である組成物は、原位置で架橋をして、プレポリマーのまたは共重合体の固体あるいはゼラチン質を形成することが出来るような熱硬化性プレポリマーあるいは共重合体であり、好ましくは、アクリルエスチル末端化生分解性プレポリマーの液剤である。この組成物は水と体液に混和する薬学的に使用可能な有機溶媒を含む均一な液体である。

【0017】熱硬化性重合体組成物が原位置で架橋すると、生じた基質はいくつかの方法の内の1つによって、微孔性に形成される。少量のしかし適量の有機溶媒を使用は前述した熱可塑性重合体のような細孔を造ることができる。

【0018】プレポリマー材料は、二酸化炭素やその類似化合物のような細孔を形成する成分を放出し、または別の細孔形成剤が含有されている。細孔形成剤は、水や組織液と溶解もしくは、実質的に混和し、熱硬化性重合体組成物中に混和、または分散する、適した有機または無機物質である。

###### 【0019】熱硬化性重合体組成物は、プレポリマーの

架橋反応を促進させる触媒のような硬化剤を含んでいてもよい。硬化剤は、生体適合性である。好適に用いられる触媒は、過酸化ベンゾイルとアゾビス-イソブチロニトリルを含有している。

###### 【0020】重合体基質の多孔性

いくつかの因子がインプラントの重合体基質中に形成される細孔の大きさや径に影響する。溶媒または細孔形成成分を含む熱硬化性重合体組成物からおよび熱可塑性重合体組成物から形成された重合体基質中で、凝固または固体化した集合体基質から周囲の組織液中で拡散してしまうような溶媒（細孔形成剤）の作用が、基質中で細孔を発生させ、そして2成分構造を作り出す。

【0021】外側の成分は、内側の成分または中心部を包みこむ表皮である。中心部は直径が約10から100ミクロンの細孔を有しており、一方、表皮は中心部と比較すれば実質的に無孔質である。実際は表皮は中心部よりも細径の細孔を有している。

###### 【0022】熱可塑性重合体組成物への細孔形成剤の添加と熱硬化性組成物の一部としての細孔形成剤の使用

20 中心部と表皮を通して同じ径の細孔を持つ基質をもたらす。他の因子の中で重合体基質に含まれる細孔形成前の量および／または分量、重合体基質中で細孔形成部位の分布は、重合体基質の細孔の大きさと、多孔性に影響する。

【0023】例えば、歯周組織の透導される組織再生を増進させるように、インプラントが組織再生の目的で使われるようなところでは、基質中の細孔の径が、インプラントの重合体基質への上皮細胞の成長を阻止することに効果があり、そして基質中に結合組織細胞の成長を促進させるのが好ましく、さらにインプラントの基質の多孔性と細孔の大きさは基質中に成長していく細胞に、栄養素や成長因子などの他の成長促進物質の拡散を促進させるものが好ましい。

【0024】そして好ましい重合体基質中の細孔の大きさは、3～500ミクロン、もっと好ましくは3～200ミクロン、より好ましくは75～150ミクロンである。基質の多孔性の程度は、使っている間に破損や碎けることなく要求される時間の間実質的に構造上の完全を維持できるインプラントが好ましい。

###### 【0025】生理活性因子

さらにその組成物は生体において少なくとも1つの生物学的、生理学的、または治療上の効果を得られる生理活性因子を含んでいてもよい。例えば、その因子は細胞の成長や、組織再生を促進し、発生のコントロールを行い、神経刺激や骨の成長をひきおこす。その因子は、また他の必要な生物学的、生理学的活性も強めるであろう。本発明は、インプラント部位から離れたまたは隣接する組織に、薬剤や薬物、他の生理活性因子の放出系を機能させえる。原位置で形成されるインプラントを提供する。

【0026】生理活性■子は、重合体基質中に混合され、続いてまわりの組織液の中へ、そして直接関係ある体組織や器官に徐放される。

#### 【0027】組成物の注入

組成物は溶液で注入するのに適した方法によって、例えばシリンジ、注射針、カニユーレ、カテーテル、圧力アブリケータやその類似物によって、インプラント部位に注入されます。具体例の1つとして、組成物は細胞膜内組織や、歯周病の空洞や外科的に切開投与のような穴に直接シリンジを用いて、投与される。そこで、原位置の混合物はその部位の輪郭や形に有った■体インプラントを形成する。都合の良いことに、本発明の組成物は、■体型インプラントに■有の難点を克服できるのである。

【0028】さらに、本発明は生体における生理学的、または生物学的作用の変用の方法を提供する。その方法は、生体において、■体細孔性基質インプラントを生成するために、効果的な量の前述の組成物の一つを生体に注入することである。基質は、必要に応じて少なくとも生理活性■子を1つ含んでおり、細胞の成長および/または、骨や神経組織のような組織形成の促進、または再生機能などの生体における生理学的、または生物学的作用の変用が可能である。

【0029】本発明の組成物は、生体における原位置に形成された生物分解性または、生物侵食性微孔性のインプラントを提供する。その組成物は適切な溶媒と組み合わされた熱可塑性重合体または共重合体、もしくは細孔形成手段を含んでいるか、それと配合された熱硬化性重合体または共重合体から成っている。重合体または共重合体は実際には、水、体液には不溶であり、生体の体内に生体適合性、生体分解性、そして/または生物侵食性がある。その組成物は、液状で組織に注入される。そこで、原位置でインプラントは、形成される。その組成物は、生体適合性があり、重合体基質は、インプラント部位で実質的な組織刺激や組織壊死を引き起こさない。インプラントは、様々な用途があり、例えば、細胞成長や組織再生の促進や薬剤薬品のような生理活性■子の放出に用いられる。

#### 【0030】熱可塑性重合体組成物

本発明の組成物中で用いられる熱可塑性重合体は、薬物学的に適合する重合体を含んでいる。その重合体は、細胞の作用による生物侵食性があり、生きていないう液成分の作用によっても生分解性がある。そして、熱したとき柔らかくなるが、冷やしたときもとのように戻り、実際には溶液または分散液を作るために、水混和性の担体または溶媒中に溶解させたり分散させることも可能である。熱可塑性重合体は、水溶液と溶媒成分の分散を組み合わせることにより、生体中のインプラントとして使用する適した■体または、ゼラチン基質を形成するために凝■または■体化することができます。

#### 【0031】さしあたり、組成物に適している熱可塑性

10

重合体の性質は、前述の特徴を有している。その例としては、ポリラクチド、ポリグリコライド、ポロカプロラクトン、ポリ無水物、ポリアミド、ポリウレタン、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリジオキサン、ポリアセタール、ポロケタール、ポリカルボン酸、ポリオルトカルビン酸、ポリホスファーゲン、ポリヒドロキシフチレート、ポリヒドロキシバレート、ポロアルキレン、シュウ酸エステル、ポリアルキレンコハ酸エステル、ポリ(リンゴ酸)、ポリ(アミノ酸)、ポリ(メチルビニルエーテル)、ポリ(マレイン酸無水物)、キチン、キトサン、そしてそれらの共重合体、三量体、または組み合せ、または混合物である。特に、ポリラクチド、ポリカプロラクトン、ポリグリコライドそして、それらの共重合体は、熱可塑性重合体に適している。

20

【0032】熱可塑性重合体溶液は、適した有機溶媒と組み合わされて溶液にされる。特別な溶媒中の重合体の溶解性、または混和性は、結晶や親水性や水素結合能や重合体の分子量などの■子によって変わってしまう。したがって、分子量や溶液中の重量体濃度は、必要とされる混和性に応じて調整される。特に、好ましい熱可塑性重合体は結晶化度が低く、水素結合の割合も小さく、水中では溶解度が低く、そして有機溶媒中では高いものである。

#### 【0033】熱硬化性重合体組成物

本発明の組成物は、熱硬化性低重合体のプレポリマーまたは共重合体の液剤である。その重合体は、人間を初めとする動物において、インプラントとして使用するのに適している。ゼラチンや■体基質を生成するために架橋または、凝■することが可能である。熱硬化性プレポリマーと、その架橋した重合体と共重合体は、生体適合性があり、生物分解性および、または生物侵食性がある。

【0034】プレポリマーは、好ましくは低分子量重合体または低重合体であり、それらは、プレポリマーの末端にアクリルエステルを結合させるために、アクリルクロライトが反応させられた官能基を持っている。組成物中で用いられるアクリル化プレポリマーは、いろいろな方法を用いて合成される。それらの方法はアルコールと、アクリル酸またはメタクリル酸のようなカルボン酸との反応、またはエステル置換反応を利用したアルコールと、アクリル酸またはメチルメタクリル酸のようなカルボン酸エステル反応、そしてアルコールと、イソシアニ酸エチルメタクリ酸エステルのようなイソシアニ酸アルキルアクリル酸エステルとの反応であるが、これに限られるものではない。

【0035】熱硬化性プレポリマーもここに記述した熱可塑性重合体の低重合体ポリオール誘導体である。ポリオール末端誘導体は、適した方法によってアクリルエステル末端のプレポリマーに置換される。例えば、次の誘導体は低重合ポリオール誘導体である。それらは、ポリラクチド、ポリグリコライド、ポリカプロラクトン、ポ

50

リ無水物、ポリアミド、ポリウレタン、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリジオキサン、ポリアセタール、ポロケタール、ポリカルボン酸、、ポリオルトカルビン酸、ポリホスフォスアーゲン、ポリヒドロキシブチルレート、ポリヒドロキシバレート、ポロアルキレンオキサレート、ポリアルキレンコハク酸エステル、ポリ(マレイン酸)、ポリ(アミノ酸)、ポリ(メチルビニルエーテル)、ポリ(マレイン酸無水物)、キチン、キトサン、そしてそれらの共重合体、三量体または組み合せ、または混合物である。

【0036】好ましい重合基質と熱硬化性プレポリマーの調整されたインプラントは、ポリ(DL-ラクチド-共カプロラクトン)(DL-PLC)から成る。DL-PLC重合基質を調整するためにDL-ラクチド、またはL-ラクチドとガムマーカプロラクトンは、末端に水酸基を持つPLCプレポリマーを生成するために、多くの機能を持つポリオール反応剤と、凝固剤の存在下で、共重合化される。このポリオール末端プレポリマーは、適した方法で、例えばシューテン-バウマン法(アルコールとアシルハロゲンの反応)を用いて、塩化アクリロイルを用いてアルコール末端をアシル化することによって、アクリルエステル末端プレポリマーに転換される。

【0037】触媒のような凝固剤は、プレポリマーの架橋と基質を生成するときに結果として生成する重合体の凝固や固体化を高めるようにアクリルプレポリマーの混合物に加えられる。例えば、約5gのアクリルプレポリマーは、CH<sub>2</sub>C<sub>12</sub>約1m1中のベンゾイルペルオキシド(BP)に加える。他のアクリルプレポリマー混合物は、室温にて固化し、またはあらかじめ熱せられた真空オープン中で固化する。

【0038】PLCプレポリマーの剛性のための適した触媒は塩基性または中性エステル交換触媒である。例えば、18個以上の炭素数を持つカルボン酸、ギ酸、酢酸、ラウリン酸、ステアリン酸、安息香酸の金属エステルなどである。好ましい触媒には、オクトエースズ、塩化第1スズを含んでいる。

【0039】多端官能基を持つポリオール重合開始剤は、重合体の分子量や組成を変えるために、熱硬化性重合体組成物中に含有されていてもよい。たとえば、エチレングリコールのような2端官能基をもつ重合開始剤は、2端官能基を持つ重合体を製造する。トリメチルブロパンのような3端官能基開始剤は3端官能基を提供する。さらに重合体または共重合体の分子量は、組成成分中の重合開始剤の濃度に依存して変化している。たとえば、2端官能基重合開始剤の高濃度は、各々の重合体鎖に対して開始剤分子が有用であり、一方、低濃度はそれぞれ2つ重合体鎖に対して、1つの開始剤が有用となる。

【0040】硬化剤を添加することで、プレポリマー重

合体混合物は、インプラント部位で組成物を投与するための効果的な時間の間、液状を保護する。その後、架橋反応が固体またはゼラチン状の重合体基質ができるまで続いている。

【0041】従って、プレポリマーの混合物は、凝固し、または固体化し、原位置で時間が経過し、生分解性及び/または生物侵食性を有する重合体基質を形成する。

【0042】熱硬化性重合体組成物は、微孔性の基質を形成するための1つまたはそれ以上の材料を含んでいる。重合体それ自身は、細孔形成を引き起こしながら、架橋している間、揮発物質として放出される成分を含んでいる。代って、組成物は、前述した適切な生体適合性のある有機溶媒を少量含んでいるし、また前述した分離細孔形成剤を含んでいる。放出成分を含有する熱硬化性重合体は良く知られた技術である。

【0043】溶媒

熱可塑性重合体に適する溶媒は生体適合性があり、好ましくは、薬学的に許容でき、重合体成分と水とに混和し、インプラント部位のまわりの組織液に拡散するような溶液である。その溶液は、ヒルデブランド(HLB)溶解度で、約9(cal/cm<sup>2</sup>)<sup>1/2</sup>から13(cal/cm<sup>2</sup>)<sup>1/2</sup>である。その溶液の極性は、水にせいぜい約10%溶解し、溶液中に重合体組成物を溶解、または拡散することができる。

【0044】本発明によると、その組成物はインプラント部位に液体で注入される。そこで、溶媒は周囲の組織液に拡散する。まわりの組織液との接触点において、重合体の一部はインプラントの切開部分、または空洞の不定型に合わせながら固体、またはゼラチン状態を形成するために、凝固または固体化する。従って、溶媒はインプラント部位に組成物を注入した後、重合体基質の形成を促進しながら、まわりの組織液のなかにすばやく拡散していく。重合体基質は、少なくとも部分的結合または、隣接組織にインプラントを付着させ、そして/または、機械的に二つの組織を結合するために機械的な力によって、隣接する組織に固定化することができる。組成物における溶媒中の重合体濃度は、迅速で硬化的な溶媒の拡散と重合体の凝固をなしえる。この濃度は、溶媒1m1あたり重合体0.01gから飽和濃度までであり、好ましくは0.1g/m1から飽和濃度までである。

【0045】本発明の熱可塑性重合体組成物に使用される溶媒は、次のようなものである。酢酸、N-チメル-2-ピロリドン、2-ピロリドン、炭素数2~6のアルコール、プロピレングリコール、アセトン、メチル酢酸、エチル、乳酸エチルなどのアルキンエステル、メチルエチルケトンのようなアルキルケトン、ジメチルフルムアミドのようなジアルキルアミド、ジメチルスルフオキシド、ジメチルスルфон、テトラヒドロフラン、

11

カプロラクタムのような環状アルキルアミド、デシルメチルスルフォキシド、オレイン酸、プロピレカルボン酸エステル、N, N-ジメチル-m-トルアミドのような芳香族アミド1-ドテシルアザシミクロヘプタン-2-オンである。

【0046】溶媒の混合物は、決まった速度またはゆっくりした凝■を示して基質の凝■速度を増していく。例えば、重合体は良溶媒、重合体組成物に対して貧溶媒または非溶媒の混合物からなる凝■促進溶媒系と組み合わされる。溶媒混合物は、次のような2つの溶媒を適量含んでいる。それは、混合物中では重合体は溶解しているが、インプラント部位で周りの組織液に溶媒が分散または拡散することによって凝■することが好ましい。

【0047】同じ溶媒が熱硬化性重合体組成物にも併用される。この場合、溶媒は組成物の液体の性質を形成しない。プレポリマー■体は液体である。代わりに、溶媒が後述する2つの成分細孔基質を生成する作用がある。その溶媒濃度は、そのような■的では最低になり、架橋反応に対して不活性である。溶液は、■体のインプラント基質を生成するためにプレポリマーを■化しながら拡散する。有機溶媒は、熱硬化性重合体組成物の中に細孔を形成するのに適した量が含有されているが、実際にはたやすく架橋できる状態にプレポリマー成分を希釈するは十分高濃度ではない。

#### 【0048】細孔形成と多孔性

体液や水に接触すると、熱可塑性重合体組成物は微孔性のゼラチン状、または■体基質を形成するために凝■または■化する。同様に、熱硬化性重合体組成物は、微孔性■体基質を形成するために凝■する。どちらの場合においても、細孔はいくつかの方法によって基質内に形成される。隣接する組織液へ■化した重合体基質または凝■した重合体基質(熱硬化性重合体)から溶媒、消散、分散、拡散または徐放成分が重合体基質に細孔筋をはじめとする細孔を形成する。

【0049】溶媒の拡散や徐放成分は、2つの成分構造をもった熱硬化性または熱可塑性重合体基質を生成する。その構造は、内部の中心部部分または層と、そして外側の表面部分または表皮からなる。中心部の細孔は実質的に一様であり、一方、中心部の細孔質と比較して表皮には実質的に非多孔性である。実際に、表皮性はこれらの内部のものよりも小さい直径の細孔がある。

#### 【0050】細孔形成■子

熱可塑性重合体組成物、または熱硬化性重合体組成物のいずれも、細孔形成■子は重合体基質に附加的な細孔を形成する。細孔形成■子は生体適合性があり、有機媒体と同様に体液や水にも溶解する。細孔形成■子はさらに凝■している重合体基質外の組織液の中に拡散、または分散する。そのために、細孔は重合体基質の中に生成される。

【0051】熱可塑性重合体とに溶媒と併用、または任

12

意に最小量の溶媒を含む熱硬化性重合体に併用したとき、細孔形成■子は分散液または懸濁液として、もしくは溶解液として重合体と均一な混合物を形成する。混合物はインプラント部位に注入されたとき、溶媒および/または細孔形成■子は、凝■重合体基質のなかに微小孔筋を形成しながら、まわりの組織液に消散、または分散する。任意に、細孔形成■子は重合体基質のなかに混ぜてもよく、そして、溶媒よりも遅い速度でまわりの組織液に分散、もしくは生物分解、または生体侵食によって基質から放出される。細孔形成■子の包含を通じて形成される微孔性基質は、基質構造全体でその細孔は実質的に同じ大きさである。

【0052】さらに、細孔形成■子は熱可塑性重合体と溶媒、または基質が生成される前の熱硬化性プレポリマー、もしくは共重合体基質と組み合わされる。細孔形成■子は重合体とともに混合溶媒、または分散液を形成してもよい。

【0053】細孔形成■子は薬物的に許容される有機または無機溶解物質を含有している。その物質は、実質的には水や体液に溶解し、体液の中に原位置で形成した基質から消散するであろう。細孔形成■子は、また水溶性物質にすばやく分解していく水不溶性であってもよい。本発明の熱可塑性重合体組成物において、細孔形成■子は重合体の成分と均一な混合物を生成するために有機溶媒に溶解または分散することがさらに好ましい。適した細孔形成■子は、例えば、スクロースやデキストロースのような糖と、塩化ナトリウムやカルボン酸ナトリウムのような塩と、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコールそしてポリビニルピロリドンのような重合体を含有している。

【0054】組成物における重合体に相対的な細孔形成■子の濃度は、必要な細孔形成の程度によって変化するであろう。一般に、この濃度は重合体1gあたり細孔形成■子0.01gから、約1gまでの範■である。

【0055】基質に形成される細孔の大きさまたは直径は、重合体基質内の細孔形成■子の大きさと/または分布によって変化するものである。例えば、相対的に重合体混合物に比較的不溶である細孔形成■子が細孔形成■子の大きさに相当する、直径の細孔を発生するためには、粒子の大きさに応じて組成物中に選択的に含まれてもよい。重合体混合物に溶解する細孔形成■子は、混合物と形成された重合体基質内の分布および/または凝■のパターンに応じて重合体基質の細孔の大きさ、多孔性を変えられる。

【0056】組成物中の溶媒または細孔形成■子のような水溶性成分の濃度は、重合体基質の多孔性を変化させる。例えば、高濃度の水溶性物質を含む組成物は、多孔性の度合が高い重合体基質を生成する。

【0057】骨細胞再成長と組織再生に効果的なインプラントを供給するために、細孔の直径が約3~500ミ

クロン、好ましくは約3～200ミクロン、最も好ましくは75～150ミクロンである。さらに、基質と最適の構造状態の中に、最適な細胞や組織の内方成長を促進するために、基質は約5～95%、それよりも約25～85%の多孔性である方がよい。

【0058】重合体基質内の細孔直径と分布は次のように測定する。例えば、重合体基質の交差部分の試験により、電子顕微鏡走査により測定する。重合体基質の多孔性は、次のような適当な方法により測定する。例えば、水銀侵入多孔性測定法、特定の重力または比重比較、電子顕微鏡走査写真による計算などである。その上、多孔性は重合体組成物に含まれる水溶性物質の割合、またはパーセントに応じて計算される。例えば、約30%の重合体と約70%の溶媒および/または、他の水溶性物質を含む組成物は、約70%の多孔性を持つ重合体基質を生成するであろう。

【0059】さらに、インプラントの特定の目的、例えば、組織再生や薬品や薬剤の一定時間の放出の目的が達成されるような効果的な多孔性と細孔構造を有する基質を生成するために、重合体基質から細孔生成因子はすばやく分散していくものが好ましい。

#### 【0060】再生組織インプラント

組成物は、インプラント部位に注入される。例えば、原位置は全体の組織または歯周病の空洞組織、弱組織障害、外科的切開の役に立たない全組織または組織である。組成物は、再生組織の部位に注入されるとき、好ましくはインプラントは再生組織の成長を促進するための界面を供給する。例えば、骨組織のような硬い組織の再生を促進するために、重合体基質は徐々に体液によって、吸収、または浸食されるような基質と置きかわる。新しい骨細胞成長の援助を提供する。

【0061】微孔性重合体基質は、インプラント部位での生分解性および/または生体侵食性が可能である。本発明によると、特定の重合体と重合体の分子量は要求される期間や重合体基質の分解、侵食時間間隔、例えば、数週間や年のような時間に応じて、組成物中に変えられる。インプラントは、細胞成長と組織再生を促進するために使われるとき、まわりの細胞や組織からの細胞成長による基質の置換に効果的な速度で崩壊していくことが好ましい。

#### 【0062】生理活性因子

インプラントを形成される部位は、また、周囲や遠隔の体組織や器官へ生理活性因子の送達機構も有していてもよい。単独で、または存在する組成物やインプラントと組み合わされた生理活性因子は、医薬品、または適合する生物学的、生理学的、もしくは薬理学的活性物質を含有する。それらの活性物質は、人間をはじめとする、生体に部分的、または全体的に生物学的、または生理学的作用があり、そして、重合体基質からまわりの体液に放出されうる。

【0063】生理活性因子は、重合体と均一な混合物を有するような溶媒および/または重合体に溶解し、重合体と分散または懸濁を生成するような溶媒および/または重合体に不溶であってもよい。生理活性因子は、インプラント部位に組成物を注入する前に、熱硬化性重合体組成物を組み合わせることが非常に好ましい。さらに、生理活性因子は、熱硬化性重合体の架橋反応を防げる官能基を含有していないことが好ましい。これらの状態は、生理活性因子の構造と、熱硬化性重合体の反応成分を比較することによりいくつかの技術によって決めることができる。

【0064】インプラント部位に組成物を注入すると、生理活性因子は重合体基質に組み込まれる。基質は生分解、そして/または生体侵食されるので生理活性因子は、制御された速度でまわりの組織液に放出される。例えば、重合体基質は、生理活性要因が効果的および/または物質的な量を基質から放出した後で分解していくことが好ましい。水に低溶解である、生理活性因子例えばペプチドやタンパク質の放出は、まわりの組織液に直接にその因子をさらすために、重合体基質の物質的部が分解していく必要がある。したがって、基質からの生理活性因子の放出は、水への生理活性因子の溶解性、基質内への生理活性因子の分布、または重合体基質の大きさや形や多孔性の溶解度や生理分解性、その他の因子によって変化する。

【0065】組成物と、原位置で形成されたインプラントは、必要とされる要求される放出の概要と放出時間に応じて生理学的、生物学的、薬学的および/または治療的効果を提供するために効果的な量の生理活性因子を含んでいる。そして、さらに好ましくは生理活性因子は、適した溶液、または分散液の粘性を得るために効果的な量が重合体組成物に含まれる。

【0066】加えて、生理活性因子は、インプラントの重合体基質中の細孔形成剤または細孔生成能のある物質として作用する。基質中に選択的な細胞成長を促進させるためには、たとえば、生理活性因子は基質中に新しく形成していく細孔に細胞が移入成長していく速度とほぼ同じ速度で重合体基質から放出していくことが好ましい。

【0067】生理活性因子も細胞と組織の成長と生存の促進/または細胞、例えば、血液細胞、神経、筋肉、骨髓、骨細胞、骨組織などの機能作用の増大が可能である物質、またはその代謝前駆物質であってもよい。例えば、生理活性因子は、神経成長を促進させる物質であつてもよく、具体的には、ガングリオシド、ホスファチジルセリン、神経成長因子、脳由来神経親和性因子、纖維芽細胞成長因子などである。特に、原位置のインプラントは、多孔性を有している外側の表面を現すことによって、歯周組織の再生を高めることができるのである。その多孔性は、誘導される組織再生を促進するために露出され

た根の表面と侵食している上皮細胞の間に、物理的バリアーとして、供給される。

【0068】組織成長を促進するために、生理活性因子は硬いもしくは柔らかいの組織またはその組み合わせたもののどちらかである。適した細胞成長促進因子は、次のようなものを含有している。それは、例えば、フィブロネクチン(FN)、内皮細胞由来成長因子(ECGF)、接着付着抽出物(CAE)、ヒト成長ホルモン(HGH)、歯周帯成長因子、線維芽細胞成長因子(EGF)、血小板由来成長因子(PDGF)、上皮細胞成長因子(EGF)、タンパク質成長因子、インターロイキン-1(IL-1)、形質転換成長因子(TGF $\beta$ -2)、インスリン様成長因子II(ILGF-II)、ヒト $\alpha$ トロンビン(HAT)、骨誘導因子(OIF)、骨形態遺伝タンパク質(BPM)または、そこから由来されるタンパク質、無機質脱落(demineralized)骨基質、そしてその放出因子である。

【0069】さらに、その因子は次のような骨成長促進物であってもよい。されば、水酸化リン灰石、リン酸トリカルシウム、ジリン酸またはトリリン酸、アンチエストロゲン、フッ化ナトリウム調整物、天然骨に似たカルシウム含有割合のリン酸物質などである。

【0070】骨成長促進物は、例えば、骨のかけら骨および/または歯の結晶やミネラルの一部、合成水酸化リン灰石、他の適当な状態であってもよい。その因子は、異常なカルシウムやリン酸の代謝のような代謝性の骨の疾患の治療を可能とするような、代謝性の骨に作用することができる。その疾患は、骨の再吸収を妨げまたは、骨のミネラル化を促進または、石灰化を妨げることによりおこる。

【0071】以下、参考文献を記載するので、詳細についてはそれらを参照されたい。それらは、Bendeictらのアメリカ特許No.4,939,131、Gallらのアメリカ特許No.4,942,157、Youngらのアメリカ特許No.4,894,373、Waldorfらのアメリカ特許No.4,904,478、そしてBaylinkらのアメリカ特許No.4,911,931、Haywardらのアメリカ特許No.4,916,241、Peterlikらのアメリカ特許No.4,921,687、Bolanderらのアメリカ特許No.4,902,296、Uristのアメリカ特許No.4,294,753、Uristのアメリカ特許No.4,455,256、Uristのアメリカ特許No.4,526,909、Uristのアメリカ特許No.4,563,489、Uristのアメリカ特許No.4,596,574、Uristのアメリカ特許No.4,619,989、Uristのアメリカ特許No.4,761,471、Uristのアメリカ特許No.4,789,732、Uristのアメリカ特許No.4,795,804、そしてUristのアメリカ特許No.4,857,456である。

【0072】適した生理活性因子はインプラント部位の感染を妨げるのに有効な物質、例えば抗ビールス、抗細菌、抗寄生虫や抗菌物質とそれらの組合せも含むものである。その因子はさらに、刺激作用、鎮静作用、催眠作用、鎮痛作用、抗痙攣作用などの物質が使用できる。

【0073】放出機構は、単独にまたは組み合わせの多くの生理活性因子を含有している。これらの生理活性因子は、例えば、次のような物質を含んでいるが、それだけに限定されない。

【0074】ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、フルドロチゾン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、ベタメタゾンなどの抗炎症物質。

【0075】ペニシリン、セファロスポリン、パンコマイシン、バチトラシン、ポリアイシン、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、エリスロマイシン、ストレプトマイシンなどの抗菌物質。

【0076】キナクリン、クロロキン、キニーネなどの抗寄生虫物質。

【0077】ナイスタチン、ゲンタマイシン、ミコナゾール、トルナフテート、ウンデサイクリック酸とその塩などの抗菌物質。

【0078】ビダラビン、非環状ビールス、リバリシン、塩酸アマンタジン、ヨウ化デオキシリジン、ジデオキシリジン、インターフェロンなどの抗ビールス物質。

【0079】メトレキサート、5-フルオロウラシル、ブレオマイシン、腫瘍壊死要因、毒素共役腫瘍特異抗体などの抗ガン物質。

【0080】サリチル酸、サリチル酸エステルまたは塩類、アセトアミノフェン、イブプロフェン、モルヒネ、フェニルブタゾン、インドメタシン、スリンダック(sulindac)、トルメチノン、ゾメピラクなどの鎮痛物質。

【0081】コカイン、ベンゾカイン、ノボカイン、リドカインなどの局所麻酔。

【0082】ヘパチス、インフルエンザ、風しん、耳下線炎、ドイツ風しん、血友病、ジフテリア、破傷風、狂犬病、ポリオなどのワクチン。

【0083】トランキライザー、鎮静剤、抗高圧剤、睡眠剤、交感神経 $\beta$ -遮断薬、ドーパミンなどの中枢神経因子。

【0084】刺激因子群、上皮成長因子、エリスロポエチン、フィプロblast成長因子、中枢神経成長因子、ヒト成長ホルモン、血小板由来成長因子、インスリン様成長因子など成長因子。

【0085】プロゲステロン、エストロゲン、テストステロン、ホルモン刺激囊、緜毛膜ゴナトロピンインスリン、エンドルフィン、ソマトロピンなどのホルモン。

【0086】ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、クロルシクリジン、プロメタジン、シメチジンテルフェナジンなどの抗ヒスタミン。

【0087】塩酸ペラパミル、ジギタリス、ストレプトキナーゼ、ニトログリセリンパパベリン、リン酸ジソピラミド、重硝酸イソソルビドなどの心臓欠陥因子。

【0088】塩酸シメチジン、ヨウ化イソピラミド、臭

17

化プロパンテリンなどの抗潰瘍剤。

【0089】硫酸メタプロターナル、アミノフィリン、アルブテロールなどの気管拡張剤。

【0090】テオフィリン、ナイアシン、ニコチン酸エステル、硝酸アルミ、ミノキシジル、ジアゾキシド、ニフェジピンなどの血管拡張剤。

【0091】生理活性 $\square$ 子は次のような形で組成物中に含有されてもよい。例えば、非帶電分子、分子物、塩類、エーテル、アミド、または効果的な生理学的作用もしくは、生物学的作用を有する他の形態である。

【0092】本発明の組成物の注入は、結局、医師や適当であるならば、歯科医師などの疾病治療の医療専門家の知識と実施によって、なされるだろう。その特定の組成物の選択は、扱われる悪状況、または状況によるだろう。そして、その選択は往診する医療専門家によってなされるだろう。シリンジの適用または、組織内へまた組織に供給できる他の手段を行ってもよい。

【0093】生理活性 $\square$ 子なしでは、その組成物は細胞成長と組織修復の促進機構として、機能されうる。生理活性 $\square$ 子がある場合、その組成物は、その能力の中だけに機能されるのではなく、生理活性 $\square$ 子の機能も發揮するだろう。

【0094】患部に注入される組成物の量と濃度は、一般的に予想される作業でなされるもので十分であろう。その作業が空洞箇所を埋めているならば、その作業がなされるために、十分な組成物が注入される。生理活性 $\square$ 子の注入に対して、放出速度と量については、生理活性 $\square$ 子の生産者の意見に従うと良い。一般に、液状重合体混合物における生理活性 $\square$ 子の濃度は、混合物1gあたり0.01mgから400mgである。

【0095】有利なことに、重合体組成物はインプラント部位に、例えば、シリンジ注射によって注入される。そこに、組成物は原位置で $\blacksquare$ 化する。その結果生じるインプラントは、そのようにして外科的切開を必要とせずにインプラント部位に注入される。

【0096】本発明の様々な特殊薬剤と具体的説明と技術は、文献に記述されている。しかし、多くの修正と修飾が本発明の真意の範 $\blacksquare$ 内において、なされることは理解されるであろう。

#### 【0097】例1

約5%のカルボン酸ナトリウムとクエン酸を当量分子混合物と、約34.8%のポリ(DL-ラクチド)(DL-PLA)と、約60.2%のN-メチルピロリドン(NMP)からなる混合物は、重合体中に、カルボン酸ナトリウムとクエン酸を懸濁することにより生成される。DL-PLA重合体は、約10,000ダルトンの分子量である(0.38dL/gの $\blacksquare$ 有粘度)

混合物の1滴をリン酸-緩衝生理食塩液(PBS)、または水の入った容器の中に落とすと沈殿する。その容器は約48時間、37℃の振動温浴槽におかれる。その標

10

18

本は、それから温浴槽からだされ、電子顕微鏡走査(SEM)による試験の前に真空中で乾燥される。その結果生じたものは、直径約5ミクロンの細孔と、約65%の多孔性を有していた。

#### 【0098】例2

約5%のショ糖と約34.8%のDL-PLAと約60.2%のNMPからなる混合物は、例1にしたがって、生成される。その多孔性標本は、直径約3ミクロンの細孔と、約65%の多孔性を有していた。

#### 【0099】例3

約5%の重合体(ビニルピロリドン)(PVP)と、約34.8%のDL-PLAと、約60.2%のNPMからなる混合物は、例1にしたがって、生成される。その多孔性標本は、直径約5~10ミクロンの細孔と、約65%の多孔性を有していた。

#### 【0100】例4

約10%のPVPと、約33%のDL-PLAと、約57.0%のNMPからなる混合物は、例1にしたがって生成される。その多孔性標本は、直径約5~20ミクロンの細孔と、約65%の多孔性を有していた。

#### 【0101】例5

この例において、混合物は、2つの異なる分子量の約50%のDL-PLAと、約50%のNMPからなる。水溶性で、低分子量のDL-PLA(約2000ダルトンの分子量)は、0.38dL/gの $\blacksquare$ 有粘度である、より高分子量のDL-PLA(約30,000ダルトンの分子量)と混合させるDL-PLA混合物は、約38%の低分子量のDL-PLAと、約12%のより高分子量のDL-PLAと、約50%のNMPからなる混合物を生成するために、NMPに溶解する。この混合物は、それから例1にしたがって沈殿し、真空中にさらされ、乾燥する。その多孔性標本は、直径約10~50ミクロンの細孔と、約50%の多孔性を有していた。

#### 【0102】例6

約5%エトキジヒドロキサンギナリン(SaOEt)と、27.5%のDL-PLAと、67.5%のNMPからなる混合物は、例1に従って生成される。SaOEtは、ベンゾフェナントリジンアルカロイジ由来抗生物質である。その多孔性標本は、直径約15~30ミクロンの細孔と、約70%の多孔性を有していた。

#### 【0103】例7

約5%のSaOEt 27.5%のDL-PLAと、67.5%NMPからなる混合物は、例1にしたがって生成される。DL-PLA成分は約10,000ダルトンの分子量を待つ。その多孔性標本は、直径約4~8ミクロンの細孔を生成する。湿式で標本は、約0~25mmの間隔での走査によるX線写真によって試験された。その標本は、多孔性を全体にもつ約70%の多孔性を示した。

#### 【0104】例8

約5%の塩化サンギナリン(SaCl)と、約47.5%のD

50

L-P L Aと、約47.5%のN M Pからなるインプラントは、ヒト患者の歯周病の空洞に注入される。S a C 1は、ベンゾフェナスリジンアルカロイド由来抗薬抗炎症物質である。28■後、インプラントは移され、真空中で乾燥され、S E Mによって試験された。約1~2ミクロンと約10~20ミクロンの直径の細孔が検出された。およそ細孔の50%は、10~20ミクロンであった。インプラントは、全体で約50%の多孔性を有していた。

#### 【0105】例9

約33%のP V Pと、約33%のD L - ラクチドとグリコライド(D L - P L G)50/50共重合体、そして、約34%のN M Pからなる混合物は、例1にしたがって生成される。その多孔性標本は、約3~10ミクロンの多孔性を有していた。その標本の試験が、次のことわかった。それは、細孔は相互関連網状組織のように配列されていることである。標本は65%の多孔性を有する。

#### 【0106】例10

組織成長と細胞結合■子であるフィブロネクシンの凍結乾燥標本は、約13.2重量%の凍結乾燥フィブロネクシン、約30.4重量%のD L - P L Aと約56.4重量%のN M Pからなる分散をつくるために、N M Pの中のD L - P L Aの溶液を加える。凍結乾燥が進行するにつれて、凍結乾燥フィブロネクシンは、約0.89%の活性成分を持つ多様な塩を含有する。この分散は、リン酸一緩衝液に加えられる。その中で、それは■体基質に凝■する。溶解液は、振とうしながら37℃に保たれ、溶解液内にフィブロネクシンが高濃度に存在しないように定期的に交換される。その溶解液は、ピアースB C Aタンパク質分析方により全タンパク質濃度を測定した。1■後、フィブロネクシンの約12%が放出され、2■後約25%、3■後約26%、4■後約28%、5■後約30%、7■後約33%が放出された。インプラントの■体基質の多孔性は、最初約55%である。基質の多孔性段階は、フィブロネクシン成分が時間を通じて放出されるにしたがって、進行した。直径3ミクロン以上の細孔は、フィブロネクシン成分の溶解によって生成された。

#### 【0107】例11

ノルエチンドロンとエチニルトラジオール、バースコントロール■子は、約10重量%のノルエチンドロン、約1重量%のエチニルトラジオール、約33重量%のD L - P L A、約56重量%のN M Pを含む液体混合物を生成するために、N M PにD L - P L A溶液を加えられ

る。それから、混合物は動物の皮下注射される、皮下では、その混合物は■体微孔膜インプラントを生成するために凝■する。血液中のノルエチンドロンとエチニルトラジオールの量は、時間を経過しても測定できる。妊娠率の効果も測定できた。

【0108】インプラントは時間を通じて、継続的にバースコントロール■子を放出するために、有益に作用し、外科的手術によってとり除く必要はない。

#### 【0109】例12

10 抗アレルギー剤のテルフェナジンは、約10重量%のテルフェナジン、約33重量%のD L - P L A、約57%のN M Pを含む液状混合物を生成するために、N M PにD L - P L A溶液を加えられる。それから、混合物は動物の皮下に注射される。皮下では、その混合物は■体微孔膜インプラントを生成するために凝■する。血液中のテルフェナジンの量は、時間がたっても測定できた。アレルギー症状を抑えるインプラントの効率も測定できた。

#### 【0110】例13

20 骨片と骨形態成タンパク質は、約10重量%の骨片、約1重量%の骨形態成タンパク質、約5重量%のP V P、約33重量%のD L - P L A、約51%のN M Pを含む液状混合物を生成するために、加えられる。それから、混合物は圧搾された頸骨における骨欠損に充填するために注射される。混合物は原位置の形に適合し、損傷した組織に充填されながらその部位で凝■する。骨組織の■復と再生は、時間を経過しても確認できる。

#### 【0111】例14

排卵刺激物質である、羊の卵胞刺激ホルモンは、約2重量%の羊の卵胞刺激ホルモン、約41重量%のD L - P L A、約57%のN M Pを含む液状混合物を生成するために、加えられる。その溶液は、■体微孔膜インプラントを生成するため、ウシに皮下注射される。排卵周期は発情後、4~6■と測定される。

#### 【0112】

【発明の効果】以上説明したように本発明によれば、原位置で生物分解性または生物侵食性基質を提供することができた。

#### 【0113】

また本発明によれば、インプラント部位に液体の状態で注入し、次いで、その位置でインプラントを形成するために■化することが可能である組成物を提供できた。また結合細胞や組織の成長を促進するために使用され、インプラントの中心部へ上皮細胞と上皮組織の成長を妨げる生物分解性インプラントを提供できた。

フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 47/02	Z 7433-4C			
47/26	Z 7433-4C			
47/30	Z 7433-4C			
(72)発明者 アーサー ジェイ. ティプトン アメリカ合衆国 コロラド州 80524 フ オート コリンズ, ガーフィールド ス トリート 412	(72)発明者 ジョージ エル. サザード アメリカ合衆国 コロラド州 80525 フ オート コリンズ, プレントフォード レイン 1512			
(72)発明者 ジャック エイ. ロジャース アメリカ合衆国 コロラド州 80524 フ オート コリンズ, グリーンフィールド コート 713				